PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 9/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/49842

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum: 7. Oktober 1999 (07.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00798

(22) Internationales Anmeldedatum: 20. März 1999 (20.03.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 14 257.9

31. März 1998 (31.03.98)

DE

(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).

(72) Erfinder: TRITTHART, Wolfram; Reihenhausweg 6, A-9400 Wolfsberg (AT). PISKERNIG, Maria, André; Maildorf 34, A-9431 St. Stefan (AT). KÖLBL, Gottfried; Röntgenstrasse 20/13, A-9100 Völkermarkt (AT). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: FIZZY FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: BRAUSEFORMULIERUNGEN

(57) Abstract

The invention relates to rapidly decomposing forms of administering alkali-sensitive active agents, more particularly selegiline, for oral applications in the form of fizzy formulations, containing an alkali-sensitive active agent and a fizzy base consisting of one or several alkaline earth carbonates, an organically edible acid and/or alkali salt of a citric acid and optionally pharmaceutically usable additives.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft schnell zerfallende Darreichungsformen für alkali-empfindliche Wirkstoffe, insbesondere Selegilin, zur oralen Anwendung in Form von Brauseformulierungen, welche einen alkali-empfindlichen Wirkstoff und eine Brausegrundlage bestehend aus einem oder mehreren Erdalkalicarbonaten, einer organisch essbaren Säure und/oder einem Alkalisalz der Zitronensäure und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbare Hilfsstoffe enthalten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

		ES	Spanien	LS:	Lesotho	SI	Slowenien
AL	Albanien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AM	Armenien	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AT	Österreich			LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑÜ	Australien	GA	Gabun	MC	Monaco	TD	Tschad
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	_ Georgien	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BB ·	Barbados	GH	Ghana		Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK		TR	Türkei
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TT	Trinidad und Tobago
ВG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	UA	Ukraine
ВJ	Benin	ΙE	Irland	MN	Mongolei		
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JР	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CC	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	,NO	Norwegen	YU	Jugosławien
CI.	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	`Kuba	ΚZ	Kasachstan	RO	Rumānien		•
cz	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE DK	Dānemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		•
CC	Estiano	_••					

PCT/DE99/00798

Brauseformulierungen

Die Erfindung betrifft feste, schnell zerfallende Darreichungsformen in Form von Brauseformulierungen für alkali-empfindliche Wirkstoffe, insbesondere Selegilin und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Selegilin (= L-N-(1-Phenyl-isopropyl)N-methyl-2-propinylamin) oder dessen pharmazeutisch verwendbare Salze werden in der Therapie der Parkinson-Erkrankung in Form von Tabletten eingesetzt.

In der Patentliteratur werden eine Vielzahl von Darreichungsformen für Selegilin beschrieben. In EP 404 807, EP 406 488, EP 509 761, EP 591 432, EP 593 807, EP 617 515, WO 94/23707, EP 647 137, EP 683 668, WO 95/18603, EP 655 900 und WO 96/02239 werden transdermale Applikationsformen, beispielsweise auch in Form von Pflastern beansprucht.

In EP 582 186, WO 96/01612 und US 5,484,608 werden Arzneiformen zur kontrollierten Freisetzung von Selegilin, beispielsweise in Form von Tabletten, in US 5,128,145 osmotisch wirksame Freisetzungssysteme und in WO 96/22435 normal freisetzende orale Formulierungen aufgezeigt.

Gegenstand der Patentanmeldung WO 96/12472 ist eine liposomale Zusammensetzung, welche als Wirkstoff Selegilin enthält.

Buccale und sublinguale Applikationsformen werden in WO 97/17067 beansprucht.

In WO 95/07070 werden Brauseformulierungen beschrieben, die zur Vermeidung der unlöslichen Rückstände aus Tricalciumcitrat, die bei der Auflösung von Brauseformulierungen entstehen können, mindestens zwei verschiedene essbare Säuren enthalten.

In WO 93/00886 werden Brausetabletten mit guter Lagerstabilität beispielsweise für die alkali-empfindlichen Wirkstoffe wie Acetylcystein, Captopril und Minoxidil beschrieben, die eine Brausegrundlage bestehend aus einer festen essbaren

organischen Säure als Trägerkristalle, einem Alkalicarbonat oder - bicarbonat und einem Alkalisalz der Säure enthalten. Auf den Trägerkristallen sind zwei Schichten aufgebracht. Die erste Schicht besteht aus einer anderen Säure als die Trägerkristalle selbst und die zweite Schicht aus dem Alkalisalz einer der beiden Säuren.

Selegilin ist in alkalihaltigen Brauseformulierungen nicht stabil. Auch ein mehrschichtige Aufbau reicht zur Stabilisierung nicht aus. Alkalicarbonate und - bicarbonate sind basischer als Erdalkalicarbonate, wie Calciumcarbonat. Für Selegilin, ein alkali-empfindlicher Wirkstoff, stehen bisher keine geeigneten Brauseformulierungen zur Verfügung. Das dürfte wohl auch daran liegen, daß bisher derartige Formulierungen aufgrund der Instabilität des Selegilins, wie in Abbildung 1 dargestellt, nicht geglückt sind.

Die therapeutische Behandlung von verschiedenen Erkrankungen bedingt, insbesondere bei älteren Menschen, eine sehr häufige und auch teilweise lebenslange Einnahme von Pharmaka.

Ein Parkinson-Patient hat üblicherweise aufgrund des starken Tremors Probleme bei der Einnahme von Tabletten mit dem anschließenden Trinken von Flüssigkeit. Ebenso ist die Einnahme von Tabletten für Patienten mit Schluckbeschwerden sehr schwierig.

Es besteht deshalb ein Bedürfnis nach neuen festen, schnell zerfallenden Darreichungsformen, insbesondere Brauseformulierungen in Form von Löstabletten, Buccaltabletten oder löslichen Granulaten, welche eine einfache Einnahme, beispielsweise auch für ältere Menschen gewährleisten.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neuartige und therapeutisch vorteilhafte Brauseformulierungen für Selegilin und weitere alkaliempfindliche Wirkstoffe bereitzustellen.

Insbesondere sind die Löstablettenformulierungen auch für die kombinierte Anwendung mit anderen Löstabletten, wie L-Dopa und Benserazid gemäß EP 521 388 geeignet.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, welche schnell zerfallende Darreichungsformen zur oralen Anwendung mit oder ohne Wasser in Form von Brauseformulierungen, enthaltend einen alkali-empfindlichen Wirkstoff und eine Brausegrundlage bestehend aus ein oder mehreren Erdalkalicarbonaten, einer organisch essbaren Säure und/oder einem Alkalisalz der Zitronensäure und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Hilfsstoffen zum Gegenstand hat.

Gegenstand der Erfindung sind Brauseformulierungen in Form von Granulaten, Tabletten oder Sachets. Bei den Tabletten kann es sich auch um Buccaltabletten handeln.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung betrifft Brauseformulierungen, welche Selegilin oder dessen pharmazeutisch verwendbaren Salze enthalten.

Durch Zugabe von Wasser oder Zutritt von Speichel zur derartigen Brausezubereitung entsteht unter Entwicklung von CO₂-Gas eine Suspension oder Lösung, welche zur Einnahme einen angenehmen Geschmack besitzt. Eine schnelle Freigabe des Wirkstoffes ist hierbei von besonderer Bedeutung, um einen raschen Wirkungseintritt zu gewährleisten. Dies gilt insbesondere bei Buccaltabletten.

Im Stand der Technik sind Brauseformulierungen für verschiedene Wirkstoffe und Vitamine bekannt. Diese Brauseformulierungen enthalten in der Regel ein CO₂-abgabefähiges Mittel sowie ein die Abgabe von CO₂-induzierendes Mittel.

Als CO₂-abgabefähiges Mittel werden bevorzugt Alkalicarbonate oder Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Natriumhydrogencarbonat eingesetzt. Erdalkalicarbonatformulierungen betreffen hauptsächlich Mineralstoffpräparate.

Als Mittel zur Induzierung der CO₂ - Abgabe werden essbare organische Säuren oder deren Salze, welche in fester Form vorliegen und sich ohne vorzeitige CO₂-Entwicklung mit dem Wirkstoff und den anderen Hilfsstoffen zu Granulaten oder Tabletten formulieren lassen, eingesetzt.

Essbare organische Säuren sind beispielsweise Weinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure oder Zitronensäure.

Pharmazeutisch annehmbare saure Salze sind beispielsweise in fester Form vorliegende Salze von mehrbasischen Säuren, in denen mindestens noch eine Säurefunktion vorhanden ist, wie Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat oder entsprechende Citrate.

Die Wirkstoffe liegen entweder als leicht lösliche Verbindungen in der Brauseformulierung vor oder sie werden beim Auflösungsprozeß durch Salzbildung in
Lösung gebracht. Schwerlösliche Wirkstoffe können jedoch auch dispergiert
werden.

Selegilinhydrochlorid ist außerordentlich empfindlich gegen die üblichen Brausegrundlagen wie Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencitrat in Verbindung mit organisch essbaren Säuren, wie Zitronensäure oder Weinsäure.

In diesen üblichen Brauseformulierungen kommt es zum Abbau des Wirkstoffes Selegilin zu Amphetamin, Metamphetamin und Desmethylselegilin und zur Sublimation des Wirkstoffes. Bemerkenswert ist, daß der Abbau zu den genannten Metaboliten nur teilweise erfolgt. Der Hauptteil Selegilin sublimiert im Beisein von Alkaliverbindungen, insbesondere Alkalicarbonaten ab, so daß schon überraschenderweise ein Wirkstoffverlust bei geringfügiger Metabolisierung auftritt. Somit ist die geforderte Reinheit und Menge nach Lagerung dieser Selegilin-Brauseformulierungen nicht mehr gegeben, wie aus der Abbildung 2 erkennbar ist.

Überraschenderweise sind die Brauseformulierungen auf Erdalkaligrundlage entsprechend der vorliegenden Erfindung sehr stabil.

Eine bevorzugte Ausführungsform besteht dabei in der Verwendung von Calciumcarbonat und Zitronensäure als Brausegrundlage.

Von Vorteil könnte sein, wenn das Calciumcarbonat teilweise durch die Zitronensäure zu Calciumcitrat anreagiert.

Geringfügige Anteile von Natriumcitrat führen nicht zu Instabilitäten. Dabei darf dieser Anteil 15 % des Gesamtgewichtes der Brauseformulierung nicht übersteigen.

Die erfindungsgemäßen Selegilin-Brauseformulierungen zeigen selbst im Streßtest bei 40 °C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit wie auch bei Raumtemperatur keinen relevanten Qualitätsverlust (Abbildung 3).

Das ist deshalb von besonderer Bedeutung, da Brauseformulierungen während der Herstellung, Abfüllung und Lagerung vor Luftfeuchtigkeit gut geschützt werden müssen, weswegen die Herstellung im allgemeinen nur in Räumen mit niedriger Luftfeuchtigkeit erfolgt (Ritschel, Bio Tablette, Echtio Cauher KG 1966, S. 115 f). Wie von Wells "Pharmaceutical Preformulation (John Wiley 1988) dargelegt, ist die basische Katalyse für sehr viele Arzneistoffe ein entscheidender Mechanismus für Instabilitäten.

Calciumcarbonat wird üblicherweise in Brausetabletten nur zur Calcium-Therapie eingesetzt und nicht als Arzneistoffträger für Wirkstoffgruppen, in denen Calcium keinen Beitrag zur Therapie leistet.

Calciumhaltige Brausetabletten werden im allgemeinen zur Behandlung des Mineralstoffwechsels verwendet.

In WO 95/07070 wird ein Brausegranulat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung auf der Basis von Calciumcarbonat und Zitronensäure aufgezeigt, wobei 5 - 20 Gewichtsteile der Zitronensäure durch wenigstens eine andere essbare Säure, wie Apfelsäure, ersetzt sind.

Calciumcarbonat findet auch als zusätzlicher Hilfsstoff in der pharmazeutischen Technologie, beispielsweise als Dragierhilfsstoff oder Streckmittel Anwendung (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, 1989).

Die vorliegenden erfindungsgemäßen Brauseformulierungen erlauben die Herstellung einer trinkfertigen, wohlschmeckenden Lösung oder Suspension vorzugsweise in einem Volumen von 40 bis 80 ml Wasser, die bei Tremor leicht abgetrunken werden kann. Dies gilt ebenso für geriatrische Patienten. Buccal- oder Sublingualbrausezubereitungen werden direkt an der Mundschleimhaut appliziert.

Beispielsweise enthalten Minibrausetabletten 5 bis 10 mg Selegilin-HCI und etwa 1200 mg einer Brausegrundlage, "normale" Brausetabletten 2000 mg bis 7000 mg und Buccalzubereitungen 50 bis 500 mg einer Brausegrundlage. Die Buccalzubereitungen können deutlich niedriger dosiert sein, beispielsweise 1 - 5 mg Selegilin.

Bei niedrig dosierten Wirkstoffen können in den erfindungsgemäßen Brauseformulierungen bis zu 90 % und bei höher dosierten Wirkstoffen 30 % bis 70 % einer Brausegrundlage enthalten sein.

Die Brauseformulierungen erlauben auch die kombinierte Einnahme mit weiteren Wirkstoffen, wie es im Fall von Selegilin bei der Parkinson-Behandlung sehr oft erforderlich ist.

So könnten die Selegilin-Brauseformulierungen in Kombination mit anderen Löstabletten, insbesondere L-Dopa-Benzerazid Kombinationen oder Amantadin-Löstabletten verabreicht werden.

Es ist auch eine Cocktailbehandlung, wie in EP 521 388 beschrieben, möglich. Hier werden wenigstens zwei verschiedene Wirkstoffe in ein und derselben Wassermenge aufgelöst oder suspendiert und damit gemeinsam verabreicht.

Selegilin kann in Form von Brauseformulierungen auch gemeinsam mit Vitamin E verabreicht werden.

Erfindungsgemäß können diese Brausezubereitungen auch für andere alkaliempfindliche Wirkstoffe, wie Erythromycin, Clarithromycin, Diazepam, Ampicillin, oder Phenobarbital eingesetzt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Brauseformulierungen kann nach üblichen, im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen. Beispielsweise werden die Säuren und Carbonate getrennt granuliert (Feuchtgranulation), wobei die Wirkstoffe vorzugsweise dem sauren Granulat beigefügt werden. Nach Mischung der sorgfältig getrockneten Granulate werden lösliche Gleitmittel, wie Natriumbenzoat oder Polyäthylenglykole zugesetzt und komprimiert.

Nach der anderen Methode werden alle Säuren, Carbonate und Wirkstoffe zusammengemischt und im Reaktor erhitzt, bis beispielsweise die Zitronensäure ihr Kristallwasser freigibt und ein Granulat entsteht (WO95/13130). Wiederholtes Umrühren ist erforderlich, um eine gleichmäßige Masse zu erhalten. Diese wird dann rasch gesiebt und sorgfältig getrocknet. Ein gutes Trocknen ist unbedingt notwendig, um ein allmähliches Zerfallen der Tabletten durch Reaktion der Säuren mit den Carbonaten zu vermeiden.

Um eine rasche Trocknung zu erreichen, werden beispielsweise Vakuumtrockenschränke verwendet.

In einer anderen Variante der Herstellung erfolgt die Anreaktion der Säure mit basischen Bestandteilen mit anschließender Trocknung im Vakuum. Dem trockenen Granulat wird ein lösliches Gleitmittel vor der Kompression beigemischt. Es kann aber auch mit externer Schmierung tablettiert werden.

Das erhaltene erfindungsgemäße Brausegranulat wird weiter zu Tabletten verpreßt oder in Sachets gefüllt.

Vorzugsweise wird der alkali-empfindliche Wirkstoff, wie Selegilin, zur Erreichung einer guten Homogenität an neutrale Trägersubstanzen gebunden. Als neutrale

Trägersubstanzen für die erfindungsgemäßen Brauseformulierungen werden Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, Pektine oder Cellulosen eingesetzt. Weitere Hilfsstoffe können das Aussehen und/oder die geschmacklichen Eigenschaften der durch Zerfall der Brausetablette erhältlichen wäßrigen Lösungen oder Suspension verbessern, wie Farbstoffe, Zucker oder Süßstoffe. Die Verwendung von Farbstoffen kann sowohl der Hebung des Aussehens als auch der Kennzeichnung des Präparates dienen. Geeignete für die Verwendung in der Pharmazie zugelassene Farbstoffe sind beispielsweise Carotinoide oder Chlorophylle.

Als Zucker und Süßstoffe können Saccharose, Xylitol, D-Glucose, Sorbitol, Mannitol, Lactose, Aspartame sowie Saccharin-Na, Acesulfam oder Natriumcyclamat verwendet werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern ohne diese jedoch zu beschränken:

Beispiel 1	mg	LÖSTABLETTE
Selegilin HCL MgCO ₃ CaCO ₃ Zitronensäure Aspartame Milchzucker Aroma	10 96 248 522 4 100 <u>15</u> 995	
Beispiel 2	mg	LÖSTABLETTE
Selegilin HCL Calciumcarbonat Zitronensäure Aspartame Aroma Natriumcitrat	10 310 620 7 10 <u>53</u> 1.010	

Beispiel 3	 mg	LÖSTABLETTE
Selegilin HCI CaCO ₃ Zitronensäure Natriumcyclamat Saccharin-Natrium Aroma Yellow 6	10 380 500 7 1 15 <u>1</u> 914	
	·	
Beispiel 4	mg	LÖSTABLETTE
Selegilin Calciumcarbonat Zitronensäure Aspartame Aroma Natriumcitrat	 5 331 625 10 10 <u>19</u> 1.000	
Beispiel 5	 mg	BRAUSEGRANULAT
Selegilin HCI CaCO ₃ Zitronensäure Natriumcyclamat Saccharin Natrium Aroma Mannitol Aerosil Kollidon Aspartame	5 410 600 5 1 20 152 2 3 2	

,		10	
Beispiel 6		mg	BRAUSEGRANULAT
Selegilin HCI CaCO ₃ Zitronensäure Natriumcyclamat Saccharin Natrium Aroma Mannitol Aerosil Kollidon Aspartame Yellow 6 Natriumcitrat	· · · · ·	10 357 522 5,7 0,9 15 187 2 2 2 2 1 100 1.204.6	
Beispiel 7		mg	LÖSTABLETTE
Selegilin MgCO₃ CaCO₃ Zitronensäure Aspartame Milchzucker Aroma		5 100 320 450 3 50 <u>15</u> 943	
		:	DUCCAL TABLETTE
Beispiel 8		mg	BUCCALTABLETTE
Selegilin HCL Calciumcarbonat Zitronensäure Aspartame Aroma Natriumcitrat		5 250 112 4 10 <u>30</u> <u>411</u>	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·

UNICOCCIO SINO UCIAGRASATI

•		11	·
Beispiel 9		mg	BUCCALTABLETTE
Selegilin HCI Calciumcarbonat Zitronensäure Natriumcyclamat Saccharin-Natrium		5 205 200 2 0,5	
Aroma Mannitol Aerosil Kollidon Aspartame		7 71 1 1,3	
	the state of the s	<u>493.8</u>	. .
Beispiel 10	**************************************	mg	BRAUSEGRANULAT
Erythromycin CaCO₃ Zitronensäure Natriumcyclamat Saccharin-Natrium Aroma Maisstärke		500 520 720 7 1 15 60	
Yellow 6		1.824	
Beispiel 11	-	mg	BRAUSEGRANULAT
Diazepam MgCO ₃ CaCO ₃ Zitronensäure Aspartame Milchzucker Aroma		5 100 320 450 3 50 <u>15</u> 943	

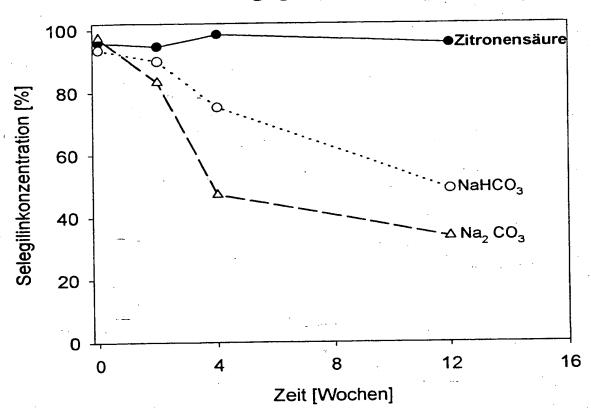
Patentansprüche:

- 1. Feste, schnellzerfallende Darreichungsformen zur oralen Anwendung in Form von Brauseformulierungen, enthaltend einen alkali-empfindlichen Wirkstoff und eine Brausegrundlage bestehend aus ein oder mehreren Erdalkalicarbonaten, einer organisch essbaren Säure und/oder einem Alkalisalz der Zitronensäure und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Hilfsstoffen.
- Brauseformulierungen nach Anspruch 1 in Form von Löstabletten,
 Granulaten und Sachets, die vor Einnahme in geeigneten Mengen Wasser gelöst werden.
- 3. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 in Form von Buccal- oder Sublingualtabletten, die direkt in die Mundhöhle appliziert werden.
- 4. Brauseformulierungen nach Ansprüchen 1-3 dadurch gekennzeichnet, daß als alkali-empfindliche Wirkstoffe Selegilin, Erythromycin, Clarithromycin, Diazepam, Ampicillin und Phenobarbital oder entsprechende pharmazeutisch verwendbare Salze eingesetzt werden können.
- 5. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1-4 dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff vorzugweise Selegilin oder dessen pharmazeutisch wirksame Salze verwendet wird.
- 6. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß als Brausegrundlagen Calciumcarbonat und/oder Magnesiumcarbonat und Zitronensäure eingesetzt werden.

- 7. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 und 6 dadurch gekennzeichnet, daß als Brausegrundlage vorzugsweise Calciumcarbonat und Zitronensäure verwendet wird.
- 8. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 und 6 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage bis zu 15 % Natriumcitrat enthalten kann.
- 9 Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß Vitamin E enthalten sein kann.
- 10. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß bei niedrig dosierten alkali-empfindlichen Wirkstoffen bis zu 90 % einer Brausegrundlage enthalten sein können.
- 11. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß bei höher dosierten alkali-empfindlichen Wirkstoffen 30 % bis 70 % einer Brausegrundlage enthalten sein können.
- 12. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 und 5 dadurch gekennzeichnet, daß Minibrausetabletten 5 mg bis 10 mg Selegilin-HCI und 1200 mg einer Brausegrundlage enthalten.
- 13. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 und 5 dadurch gekennzeichnet, daß Buccalzubereitungen 1 - 10 mg, insbesondere 5 mg bis 10 mg Selegilin-HCL und 50 bis 500 mg einer Brausegrundlage enthalten.
- 14. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß als zusätzliche Hilfsstoffe Farbstoffe, Zucker und Süßstoffe, wie Saccharose, Xylitol, D-Glucose, Sorbitol, Mannitol, Lactose, Aspartame, Saccharin-Na, Acesulfam oder Natriumcyclamat enthalten sein können.

- Verfahren zur Herstellung von Brauseformulierungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß Calcium- und/oder Magnesiumcarbonat und die organisch essbare Säure getrennt granuliert, wobei der alkaliempfindliche Wirkstoff vorzugsweise dem sauren Granulat beigefügt wird und anschließend die getrockneten Granulate gemischt werden oder alle Bestandteile der Brauseformulierung zusammengemischt werden.
- 16. Verfahren zur Herstellung von Brauseformulierungen nach Anspruch 15 dadurch gekennzeichnet, daß zur Erreichung einer guten Homogenität der alkali-empfindliche Wirkstoff an eine neutrale Trägersubstanz gebunden wird.
- 17. Verfahren zur Herstellung von Brauseformulierungen nach Anspruch 16 dadurch gekennzeichnet, daß als Trägersubstanzen Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, Pektine oder Cellulosen eingesetzt werden.
- 18. Verfahren zur Herstellung von Brauseformulierungen nach Anspruch 15 dadurch gekennzeichnet, daß ein Teil des Calciumcarbonates durch Zitronensäure zu Calciumcitrat anreagiert.

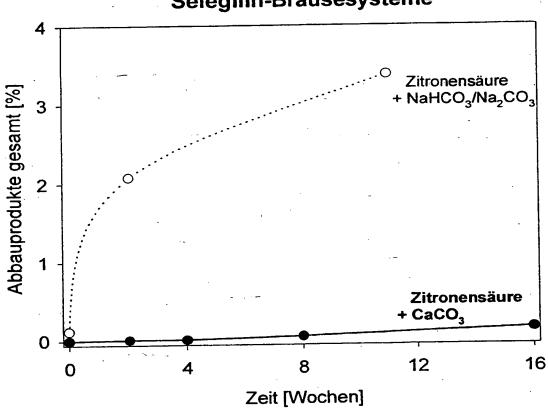
Instabilität von Selegilin gegenüber Alkali



<u>Untersuchungsbedingungen</u>: Aluminiumröhrchen, 40°C/75% relative Feuchte

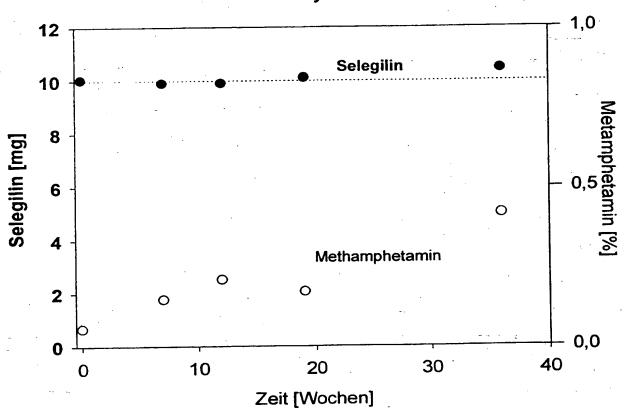
 $\frac{\text{Untersuchungsmaterial}}{\text{Mischungen von Selegilin mit Zitronensäure, NaHCO}_3 \ \text{bzw. Na}_2 \ \text{CO}_3$





<u>Untersuchungsbedingungen</u>: Aluminiumröhrchen, 40°C/75% relative Feuchte

Streßtest eines Selegilin/Calciumcarbonat Brausesystems



<u>Untersuchungsbedingungen</u>: Aluminiumröhrchen, 40°C/75% relative Feuchte

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCI/DE 99/00798

		<u></u>	
A. CLASSII IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/00		
	,		
	International Patent Classification (IPC) or to both national classifi	cation and IPC	
	SEARCHED currentation searched (classification system followed by classification system followed by classifi	tion symbols)	
IPC 6	A61K		
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields so	earched .
Electronic de	ata base consulted during the international search (name of data b	ase and, where practical, search terms used)
		•••	
			
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Colorest to stein No.
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re-	elevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 34283 A (GERGELY GERHARD) 21 December 1995 (1995-12-21)		
A	US 4 678 661 A (GERGELY GERHARD 7 July 1987 (1987-07-07)	ET AL)	
A	DE 34 40 288 A (GERGELY GERHARD) 7 May 1986 (1986-05-07)		
A	EP 0 396 335 A (BEECHAM GROUP PL 7 November 1990 (1990-11-07) 	.C)	
		-	- ' -
·			
	· ·	* **	
		·	
Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed	in annex.
° Special ca	ategories of cited documents :	"T" later document published after the int or priority date and not in conflict with	emational filing date
"A" docum	ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	cited to understand the principle or the invention	neory underlying the
"E" earlier	document but published on or after the international	"X" document of particular relevance; the	claimed invention
filing of the filling	ent which may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the d	ocument is taken alone
citatio	is cited to establish the publication date of another in or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an in	nventive step when the
	ent reterring to an oral disclosure, use, exhibition or means	document is combined with one or ments, such combination being obvi	ous to a person skilled
"P" docum	ent published prior to the international filing date but han the priority date claimed	in the art. "&" document member of the same paten	t family
	actual completion of the international search	Date of mailing of the international se	earch report
7	September 1999	20/09/1999	
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fischer, W	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

formation on patent family members

Interrational Application No
PCI/DE 99/00798

	1-		,, ,, ,, ,, ,, ,, ,, ,, ,, ,		PC1/DE	99/00/98	
,	Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date	
	WO 9534283	A	21-12-1995	AU EP	7185294 A 0624364 A	05-01-1996 17-11-1994	,
				JP	9501955 T	25-02-1997	
				AT	140621 T 59400446 D	15-08-1996 29-08-1996	
				DE ES	2091654 T	01-11-1996	
			, .	US	5527540 A	18-06-1996	*
	US 4678661	Α	07-07-1987	AT	381451 A	27-10-1986	
				AT	345083 A 662926 A	15-03-1986 13-11-1987	
			•	CH D e	3434774 A	02-05-1985	
	•			FR	2552308 A	29-03-1985	
				GB	2148117 A,B	30-05-1985	
				IT	1178516 B	09-09-1987	
	. •			JP	1855300 C	07-07-1994	
	•			JP	60092378 A	23-05-1985	
			•	SE	462014 B	30-04-1990 30-03-1985	
				SE 	8404841 A	29-03-1985	
1	DE 3440288	Α	07-05-1986	AT	52690 T	15-06-1990	
				AT	49501 T	15-02-1990 25-08-1988	
				AU AU	576399 B 4931885 A	15-05-1986	
				AU	584154 B	18-05-1989	
	•			AU	5199086 A	03-06-1986	
				CA	1254143 A	16-05-1989	
				DD	238529 A	27-08-1986	
				DK	499185 A	06-05-1986	-
				EG	19056 A	30-10-1994	
	•			WO	8602834 A	22-05-1986 21-05-1986	
				EP EP	0181564 A 0232277 A	19-08-1987	
	· -		•	FI	854303 A	06-05-1986	
				FI	871951 A,B,	04-05-1987	
				. GR	852650 A	04-03-1986	
				JP	1747176 C	25-03-1993	
				JP	4034966 B	09-06-1992	
				JP JP	61115023 A 7053662 B	02-06-1986 07-06-1995	
	÷- ,			JP JP	62501210 T	14-05-1987	
	•			PT	81425 A,B	01-12-1985	
				รับ	1787029 A	07-01-1993	
		•		US	4762702 A	09-08-1988	
				US	4888177 A 	19-12-1989	
	EP 0396335	Α	07-11-1990	AT	101034 T	15-02-1994 20-08-1992	
			•	AU	627298 B 5391490 A	01-11-1990	
				AU CA	2015536 A	28-10-1990	
				DE	69006385 D	17-03-1994	
				DE	69006385 T	19-05-1994	
				DK	396335 T	07-03-1994	
				ES	2062353 T	16-12-1994	
			•	HK	1004522 A	27-11-1998	
				IE	63806 B	14-06-1995	
				JP	2295919 A	06-12-1990 20-11-1990	
				PT	93877 A,B	70 II 1330	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

formation on patent family members

Interrational Application No
PC:/DE 99/00798

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0396335 A		US 5225197 A	06-07-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter lionales Aktenzeichen PC1/DE 99/00798

	<u> </u>		
A. KLASSII IPK 6	IZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/00		
TLV O	V01V3/ 00		
•	·	,	
Nach der Int	ernationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klass	sifikation und der IPK	·
B. RECHER	CHIERTE GEBIETE		
Recherchier IPK 6	er Mindestprufstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbol A61K	(e)	-
IFK 0	AOIK		
		Cabiata	falles
Recherchier	e aber nicht zum Mindestprufstoff gehörende Veröffentlichungen, sow	weit diese unter die recherchierten Gebiete	talien
•			·
Wahrend de	r internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Na	ame der Datenbank und evtl. verwendete S	Suchbegriffe)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		Data Assauch Nr.
Kategorie ³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	e der in Betracht kommenden Telle	Betr. Anspruch Nr.
Α	WO 95 34283 A (GERGELY GERHARD)		
-	21. Dezember 1995 (1995-12-21)		•
۱	US 4 678 661 A (GERGELY GERHARD	ET AL)	
Α	7. Juli 1987 (1987-07-07)	21 //2/	
			
Α	DE 34 40 288 A (GERGELY GERHARD)		
	7. Mai 1986 (1986-05-07)		
	EP 0 396 335 A (BEECHAM GROUP PLC)	
A	7. November 1990 (1990-11-07)	,	
			. •
			·
	¹ . "	•	
		-	
		•	·
		•	
		·	
Wei	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C. zu	X Siehe Anhang Patentfamilie	
" Besonder	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach den oder dem Prioritätsdatum veröffentlich	n internationalen Anmeldedatum
"A" Veroffe	intlichung, die den allgemeinen Stand-der Technik definiert, richt als besonders bedeutsam anzusehen ist	Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu Erlindung zugrundeliegenden Prinzips	ır zum verstandnıs des der
"E" alteres	Dokument, das jedoch erst am oder, nach dem internationalen	Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bede	
-1 - Verette	ottichung, die geeignet ist, einen. Prioritätsanspruch zweifelhaft er-	kann allein aufgrund dieser Veröffentli	chung nicht als neu oder auf
schei	nen zu lassen, oder durch die das Veroffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden.	erfinderischer Tätigkeit beruhend betra "Y" Veröffentlichung von besonderer Bede	utung: die beanspruchte Erfindung
ausge	per die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie stührt)	kann nicht als auf erfinderischer Tätigl werden, wenn die Veröffentlichung mi	t einer oder menteren anderen
O. Aetott	entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	Veröffentlichungen dieser Kategorie ir diese Verbindung für einen Fachmanr	n Verbindung gebracht wird und n naheliegend ist
P" Veroffe	intlichung, die vor dem internationalen. Anmeldedatum, aber nach beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselbei	
	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re	echerchenberichts
		00/00/1000	
7	. September 1999	20/09/1999	
Name und	Postanschnft der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Europáisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk		•
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016	Fischer, W	

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlicht

n, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter Conales Aktenzeichen
PCI/DE 99/00798

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) Patentfami		Datum der Veröffentlichung
WO 9534283 A	21-12-1995	EP 0624 JP 9501 AT 140 DE 59400 ES 2091	294 A 364 A 955 T 621 T 446 D 654 T	05-01-1996 17-11-1994 25-02-1997 15-08-1996 29-08-1996 01-11-1996 18-06-1996
US 4678661 A	07-07-1987	AT 381 AT 345 CH 662 DE 3434 FR 2552 GB 2148 IT 1178 JP 1855 JP 60092 SE 462	451 A 083 A 926 A 774 A 308 A 117 A,B 516 B 300 C 2378 A	27-10-1986 15-03-1986 13-11-1987 02-05-1985 29-03-1985 30-05-1985 09-09-1987 07-07-1994 23-05-1985 30-04-1990
DE 3440288 A	07-05-1986	AT 52	841 A 2690 T 9501 T	29-03-1985
		AU 576 AU 4933 AU 584 AU 5199 CA 1254 DD 238	3399 B 1885 A 1154 B 9086 A 1143 A 3529 A 9185 A	25-08-1988 15-05-1986 18-05-1989 03-06-1986 16-05-1989 27-08-1986 06-05-1986
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		EG 19 WO 8602 EP 018 EP 0232 FI 854 FI 87	20056 A 2834 A 1564 A 2277 A 4303 A 1951 A,B,	30-10-1994 22-05-1986 21-05-1986 19-08-1987 06-05-1986 04-05-1987 04-03-1986
·		JP 174 JP 403 JP 6111 JP 705 JP 6250 PT 8 SU 178 US 476	7176 C 4966 B 5023 A 3662 B 1210 T 1425 A,B 7029 A 2702 A B177 A	25-03-1993 09-06-1992 02-06-1986 07-06-1995 14-05-1987 01-12-1985 07-01-1993 09-08-1988 19-12-1989
EP 0396335 A	07-11-1990	AU 62 AU 539 CA 201 DE 6900 DE 6900 DK 39 ES 206 HK 100 IE 6 JP 229	1034 T 7298 B 1490 A 5536 A 6385 D 6385 T 6335 T 2353 T 4522 A 3806 B 5919 A 3877 A,B	15-02-1994 20-08-1992 01-11-1990 28-10-1990 17-03-1994 19-05-1994 07-03-1994 16-12-1994 27-11-1998 14-06-1995 06-12-1990 20-11-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlicht

ı, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern "onales Aktenzeichen

PC1/DE 99/00798

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument

EP 0396335 A

Datum der Veröffentlichung

US 5225197 A

Datum der Veröffentlichung

US 5225197 A

06-07-1993

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)